

# 中枢性 Vasopressinergic neuron の心血管調節機構における役割について

著者	佐々木 修一
号	2344
発行年	1991
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/20642">http://hdl.handle.net/10097/20642</a>

氏 名（本籍）                      さ    さ    き                      しゅう                      いち  
佐   々   木                      修                      一

学 位 の 種 類                      博                      士                      （ 医 学 ）

学 位 記 番 号                      医                      第                      2 3 4 4                      号

学位授与年月日                      平 成   3   年   9   月   11   日

学位授与の条件                      学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴                      昭 和 57 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                      中枢性 Vasopressinergic neuron の心血管調  
節機構における役割について

（主 査）

論 文 審 査 委 員                      教授 吉 永                      馨                      教授 小 暮 久 也

教授 平                      則 夫

## 論 文 内 容 要 旨

Vasopressin (VP) は、脳内の心血管調節機構においてneurotransmitterあるいはneuromodulatorとして働いていることが示されている。神経解剖学、電気生理学あるいは組織化学的研究においても、視床下部からのVasopressin neuronが脳幹部の弧束核 (NTS)、背側迷走神経核 (DVN)、腹外側延髄 (VLM)、脊髄の中間外側核 (IMLM) あるいは視床前野の第三脳室腹側前野 (AV3V) といったいわゆる心血管調節機構に遠心性線維を送っていることが知られている。一方、逆に脳幹部のNTS, Locus Coeruleus, A1, A5, A7といった部位のCatecholamine Neuronから上行性に視床下部に到達していることが認められている。これらの事実よりVPneuronが、脳幹部心血管調節中枢においてCatecholamine neuronあるいはその他のneuronと相互作用を有し、心血管調節に重要な役割をになっていると考えられる。

これまで我々は、先天的にVPの欠損した尿崩症Brattleboro (DI) ラットと正常Long-Evans (LE) ラットを用い、内因性VPの心血管調節における役割を検討してきた。その結果、DIラットでは圧受容体反射感受性がLEラットに比べ低下していることを認めた。そこでDIラットにVPを外因性に投与したところ、圧受容体反射感受性の回復が認められた。さらに、Clonidineを側脳室内へ投与した際の心血管反応もまたLEラットとDIラットで異なることを認めた。これらのことからVPは圧受容体反射調節系、さらには $\alpha_2$ 受容体機構と密接に関係して、心血管調節を行っていることが予想された。

$\gamma$ -aminobutylic acid (GABA) は、中枢神経系に広く分布するアミノ酸であり、主要な抑制性のChemical NeurotransmitterあるいはNeuromodulatorとして働いている。またこのアミノ酸はParaventricular Nucleus (PVN), NTS, VLM等の心血管中枢とされる部位に多く認められている。そしてGABAneuronは、VP分泌機構に対しても抑制的に働いていることが報告されている。一方、Glutamate (GLU) は、GABAとは対照的に興奮性アミノ酸として中枢神経系内に広く分布している。このアミノ酸はNTSにおいて末梢からの求心性線維のNeurotransmitterの一つとして働いており、圧受容体反射機構に深く係わっていると考えられている。GLUをNTSに微量注入すると、著明な降圧、徐脈が認められる。またGLUは視床下部においてVP産生neuronに対し興奮性に作用し、VP分泌機構に作用を及ぼすことが示されている。このようにVPと他のNeurotransmitterとの相互関係は認められているが、中枢神経系におけるVPが心血管調節機構においてどのような役割を持つのか、また、その作用部位がどこであるのかは未だ不明な部分が多い。

このような背景をもとに、本研究では、中枢性VPの心血管調節に関連して以下の3つの実験

を行った。

1) 中枢におけるVPneuronとAmino acid neuronとの相互関係を知るために、LEラットとDIラットの側脳室に無麻酔、無拘束下でGABAおよびGLUを投与しそれぞれの心血管反応を比較した。この結果、GABAによる降圧作用及びGLUによる昇圧作用はDIラットに比べLEラットで有意に大であった。

2) 次にVPをLE、DIの両ラットの側脳室に長時間にわたり少量持続注入を行ったところ、LEラットでは昇圧、頻脈のみ認められたのに対し、DIラットでは一過性の昇圧、頻脈の後、降圧、徐脈が認められた。またDIラットでは、LEラットに比べ血圧、心拍の動揺性が大であったが、VPの中枢投与によりこの動揺性が減少した。

3) VPの作用部位を調べるためLEラットの弧束核(NTS)にVPを微量注入したところ、降圧及び徐脈作用が見られた。

以上の実験結果より、VPneuronは中枢においてAmino acid neuronやその他様々なneuronと相互に作用して心血管調節を行っており、この場合、脳内の作用部位により、あるいは他のneuronとの相互作用により心血管系に対し興奮性にも、抑制性にも働き得ることが示唆された。この心血管抑制性作用部位の一つとしてNTSが考えられた。VPの中枢投与による心血管反応あるいはNTS投与時の心血管反応はGABA、GLU等のneuronを介するものである可能性がある。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Vasopressin (VP) は抗利尿ホルモンとして知られているが、その名の示すごとく、血管収縮作用を有している。下垂体後葉から分泌されたVPは、抗利尿作用（体液貯留作用）および血管収縮作用を通して、血圧を上昇させる方向に働いているとされているが、これを否定する意見もあり、詳細は不明である。最近、VPの末梢作用とは別に、その中枢作用が論じられるようになった。

即ち視床下部に存在するVP neuronは、下垂体後葉に神経線維を送るだけでなく、孤束核、背側迷走神経核、第三脳室腹側前野等、心血管系の調節中枢にも線維を送り、それらの活動を調節しているのではないかとされている。

そこで佐々木修一は、中枢性VP neuronの心血管系に及ぼす影響を調べた。通常のLong-Evansラット（LEラット）と、先天的にVPの欠除した尿崩症Brattleboroラット（DIラット）を実験に用いた。

無麻酔、無拘束下に、ラットの側脳室にGABA（神経抑制性アミノ酸）、あるいはGLU（glutamate, 神経興奮性アミノ酸）を投与すると、GABAでは血圧が下降し、GLUでは上昇した。これらの血圧反応はLEラットに比してDIラットでは弱かった。

合成VPをラット側脳室に長時間にわたって少量持続注入すると、LEラットでは昇圧と頻脈のみが認められたが、DIラットでは一過性に昇圧、頻脈が認められ、その後、降圧、徐脈を呈した。

VPを孤束核に微量注入すると、降圧と徐脈がLEラットで見られた。

以上の結果から次の結論が得られた。VP neuronは中枢性に心血管反応の調節に関与している。脳内の作用部位により興奮性にも抑制性にも働く。VPの作用にはGABA neuronやGLU neuronが影響を与える。

佐々木修一のこの研究は、VPの中枢性心血管作用を研究した最初のものである。心血管の中枢調節は極めて重要な生体機能であるが、その一部を解明した研究とすることができる。よって本研究は充分学位に相当するものと認める。